

[J Thromb Thrombolysis](#). 2022; 53(4): 798–823.

Published online 2022 Feb 14. doi: [10.1007/s11239-021-02626-w](https://doi.org/10.1007/s11239-021-02626-w)

PMCID: PMC8853120

PMID: [35157188](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35157188/)

# A systematic review of vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia in individuals who received COVID-19 adenoviral-vector-based vaccines

## COVID-19 アデノウイルスベクターベースのワクチンを接種した個人におけるワクチン誘発性血栓性血小板減少症に関するシステマティックレビュー

[Mostafa H. Elberry](#),<sup>1</sup> [Hussien Ahmed H. Abdelgawad](#),<sup>2,3,4</sup> [Aboalmagd Hamdallah](#),<sup>5</sup> [Walid Shaban Abdella](#),<sup>5</sup> [Ahmed Sayed Ahmed](#),<sup>6</sup> [Hazem S. Ghaith](#),<sup>7</sup> and [Ahmed Negida](#)<sup>8,9,10</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8853120/>

### 関連データ

### 補足資料

### 抄録

COVID-19 アデノウイルスベクターワクチン接種後の血栓反応に関する報告では、ワクチン誘発性の血栓性血小板減少症(VITT)に関する懸念が提起されていることから、今回の系統的レビューでは、報告症例の感受性の高い人口統計学的アウトカム、共通性、および予後について報告する。我々は、2020年12月から2021年5月までPubMed、SCOPUS、およびWeb of Scienceを検索し、2021年9月に更新された検索結果を用いて、公表された論文を特定した。COVID-19 アデノウイルスベクターワクチン接種後に血栓反応が報告された全ての症例報告および症例集積研究が対象とされた。さらに、2人の著者が独自にデータを抽出し、対象となった研究の質を評価した。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に血栓イベントが発生した患者計157人とAd26.COV2接種後に血栓イベントが発生した患者16人。S ワクチンが本研究に含まれた。ChAdOx1 nCoV-19 症例の72%が女性であったのに対し、Ad26.COV2.S サブグループでは、報告された患者は全員が女性であった。最も多くみられた症状は、ChAdOx1 nCoV-19 サブグループでは深部静脈血栓症20例(12.7%)および脳静脈洞血栓症18例(11.5%)であっ

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

たのに対し、Ad26.COV2 では脳静脈洞血栓症 14 例(87.5%)および肺塞栓 2 例(12.5%)であった。S サブグループ  
この研究では、VITT に関連する特定の人口統計学的特性と、ChAdOx1 nCoV-19 および Ad26.COV2 におけるこ  
これらの症例の臨床像について報告した。S ワクチン。若年者、特に女性は VITT に対して感受性が高い可能性が  
あり、今後の研究ではこの関連性を確認するよう努めるべきである。さらに、VITT の臨床像には一般的に脳血  
栓、肺塞栓症、および深部静脈血栓症などが含まれるが、他の臨床像を呈することもあり、最近のワクチン接種  
者では臨床的警戒が重要であることが浮き彫りにされている。

## 補足情報

オンライン版には、10.1007/s11239-021-02626-w で入手可能な補足資料が含まれている。

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, Vaccine, AstraZeneca, Johnson and Johnson, ChAdOx1 nCoV-19

## 要点

- アデノウイルスベクターベースの COVID-19 ワクチンを接種された若年女性で血栓症リスクが増大する。
- ワクチン誘発性血栓性血小板減少症の最も一般的な臨床像は、脳血栓、肺塞栓症、および深部静脈血栓症である。
- この関連性を確認するには、直接比較による縦断研究が必要である。

## はじめに

公衆衛生上の主要な問題としての COVID-19 の流行は、世界中で罹患率と死亡率の増加と関連している。入手可能な抗ウイルス薬やその他の治療薬は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)に対して有意な効果を示さなかった[1].

SARS-CoV-2 に対するワクチン接種は、感染率と重篤な合併症の発生率の両方を最小限に抑えることができ、現在の COVID-19 パンデミックを予防・抑制する上で最も効果的な戦略の 1 つである[2-6].SARS-CoV-2 に対する新しいワクチンが、医学史上前例のないペースで生産されている[7].さらに、数十種類の COVID-19 の候補ワクチンが臨床試験データベース(clinicaltrials.gov)に登録されている[8].

大規模臨床試験の結果に基づき、Pfizer 社/BIONTECH 社が開発した mRNA ワクチン(BNT162b2)が、2020 年 12 月に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)から最初に承認されたワクチンであり[4],他のワクチンも試験結果の公表後すぐにこれに続いた。European Medicines Agency によって承認された 2 つのワクチンは、アデノウイルスベクターベースのワクチン(ChAdOx1 nCoV-19,COVID-19 Vaccine AstraZeneca[Vaxzevria]および Ad26.COV2)である。S,Covid-19 Vaccine Janssen)。これら複数のワクチンの有効性と有効性は確立されているが、重要な相違点として、保存条件、有効期間、作用機序、必要な接種回数、副作用などがある[9].

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

Ad26.COV2 によるワクチン接種後 S または ChadOx1 nCoV-19 では、ワクチン誘発性血栓性血小板減少症 (vaccine-induced thrombotic Thrombolysis:VITT)として知られる、血小板減少症と一致する血栓症の症例が同定されている。これらの症例の多くは血小板因子 4(PF-4)に対する自己抗体に関連しており、自己免疫ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)の患者にみられるものと類似している[10-13].筆者らの知る限りでは、最初の症例報告は 4 月 8 日にダゴスティノらによって公表され[14],その後も多数の報告が続いた。さらに、Ad26.COV2 でも事象が報告されている。最も初期の報告は See et al.[11]によるものである。

これらの合併症の重要性にはいくつかの側面がある。第一に、医学的な観点からは、大規模に配布されるワクチンの潜在的な合併症について、治療とリスク・ベネフィットの計算の両面から可能な限り理解しておくことが重要である。第二に、これらの合併症の一部は致死率が高く、メディアにも取り上げられていることから、ワクチン接種に対する躊躇が著しく増加する可能性がある[15].このことは特に問題である。なぜなら、製薬企業に対する一般的な不信感のために副作用報告の前に躊躇の問題が先行しており、そのような副作用は副作用報告に対する不信感をさらに悪化させる可能性が高いからである。第三に、保存条件がより容易であることから、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンは mRNA ベースのワクチンなどの代替ワクチンと比べて、発展途上国で消費される可能性が高い。その意味で、COVID パンデミックによる世界的な格差を最小限に抑えることには、必要としている国々に十分なワクチンを供給し、その悪影響を最小限に抑えることが含まれる。

したがって、この系統的レビューの目的は、アデノウイルスベクターを用いた COVID-19 ワクチンの接種を受けた患者で報告された血栓症および血小板減少症の症例を要約し、報告された症例全体で感受性の高い人口統計学的特性、転帰、および素因に関する共通性を特定することである。第二に、報告された症例の転帰について報告することである。

## 方法

このシステマティックレビューは、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis(PRISMA statement)および Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology(MOOSE statement)のガイドラインに従って実施した[16].

### 文献検索の戦略

2020 年 12 月から 2021 年 5 月まで PubMed、SCOPUS、Web of Science を検索し、2021 年 9 月に更新された検索では、「ChAdOx1 nCoV-19 vaccine」、「AstraZeneca Vaccine」、「Ad26.COV2」というキーワードを使用して、アデノウイルスベクターベースのワクチン後の血栓塞栓症を報告した関連記事を検索した。「S」、「Johnson&Johnson Vaccine」、「COVID-19」、「SARS-CoV-2」、「Thrombosis」及び「Thrombolysis」の 5 項目を追加資料 1 に示す。

### 適格基準および試験の選択

以下の PIOS 基準を達成した研究が対象とされた:

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

- 対象集団:ChAdOx1 nCoV-19 または Ad26.COV2 に関連した血栓症および血小板減少症を発症した個人の報告。S ワクチンの接種
- 指標(または危険因子):ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンまたは Ad26.COV2。S 投与
- 結果:ワクチン接種後に血栓症および血小板減少症を発症した個人の報告。
- 研究デザイン:症例報告および症例集積研究として記載された論文

ここでは、動物での研究、実験室での研究、in vitro 研究、学会での研究、レビューでの研究、書籍での研究は除外した。2人の著者が検索された引用文献を独立してスクリーニングし、これは2段階で実施された:表題および抄録のスクリーニングに続いて全文スクリーニングを行う。最後に、追加研究を特定するために、対象論文の参考文献リストを検討した。意見の相違は話し合いで解決した。

### バイアスのリスク評価

2人の査読者が適切な質評価ツールを用いて適格な論文の質を独立して評価したが、これは対象となった各論文の研究デザインに依存する。症例集積研究では、症例集積研究用の NIH Quality Assessment Tool[17]と Joanna Briggs Institute(JBI)のチェックリストを使用して症例報告を評価した[18]。NIH 基準は研究を以下の領域に基づいて評価している:目的の明確さ、研究対象集団と症例定義の明確さ、症例が連続的で比較可能か否か、介入が明確に記述されているか否か、アウトカム測定信頼性と妥当性、追跡期間の適切さ、統計的方法論、結果が十分に記述されているか否か。JBI チェックリストは以下を評価する:患者の人口統計学的特性、病歴と症状、診断評価、治療、治療後の状態、有害事象、要点が明確であること。

### データの抽出

事前に規定された統一データ抽出シートを用いて、対象となった各研究からデータを抽出した。抽出されたデータには以下の領域が含まれていた:対象となった患者数、国の人口統計データ、年齢と性別、接種されたワクチンの種類、併存症を含む臨床的特徴、入院までの期間、入院時の症状、凝固パラメータ(PT/aPTT)、血小板数、ヘモグロビン、D ダイマー、フィブリノーゲン濃度、抗血小板第4因子活性測定、血栓イベントの発生部位、薬剤(ステロイド、IVIg、ヘパリン凝固、ヘパリン以外の抗凝固薬)の選択を含む管理、回復または死亡に関する転帰。

## 結果

### 文献検索

最初の文献検索と対象論文の参考文献リストから、合計 1006 件の記録が特定された。記録は表題と抄録によってスクリーニングされ、971 件の論文が除外された。35 件の論文が全文評価のために検索された。我々の基準を満たした 26 の論文がこの系統的研究に含まれていた[10-13,19-40](PRISMA のフローチャート、図 1 参照)。

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

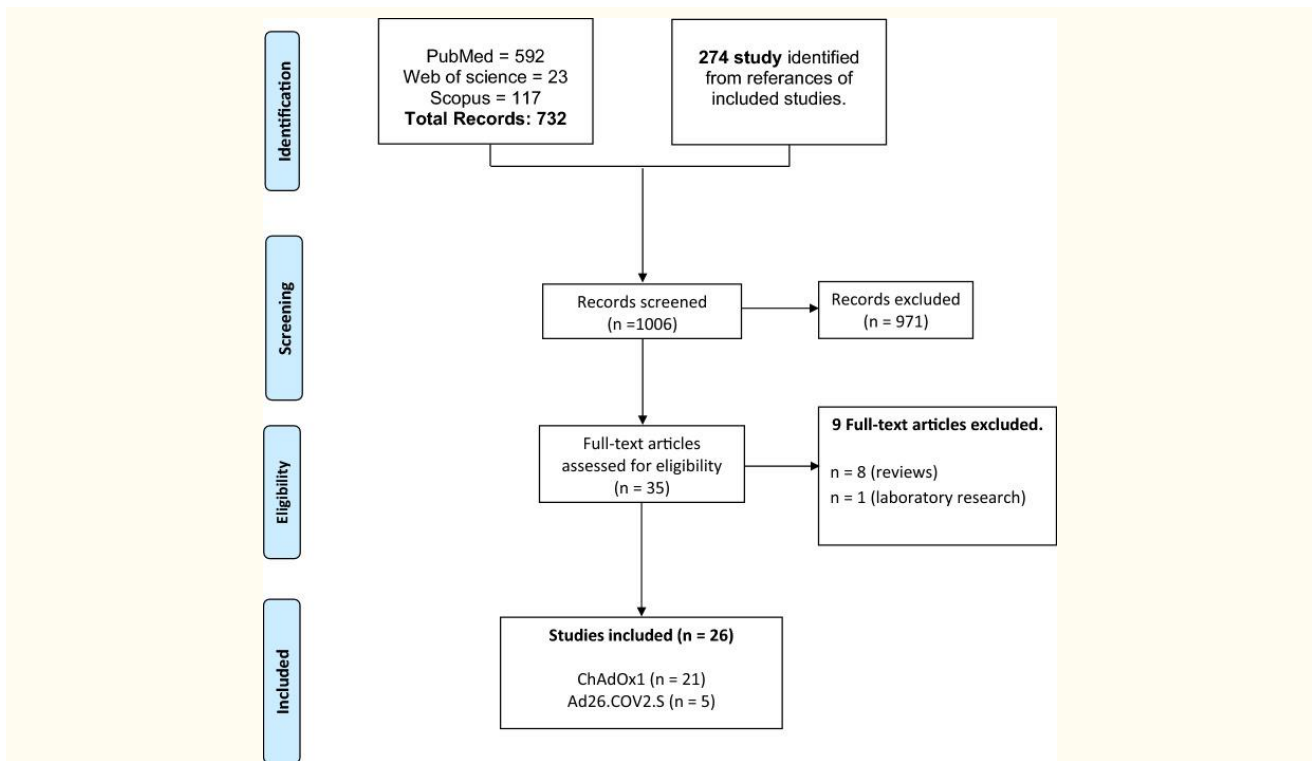


図 1

文献検索と対象となった研究を要約した PRISMA フローチャートを示す

### 選択された研究における症例の特徴

この系統的レビューには症例報告(n=16)が含まれ、症例集積研究(n=10)では、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン(n=157)または Ad26.COVID.2 の接種後に血栓症および血小板減少症のイベントが発生した症例が報告された。S ワクチン(n=16)。ほとんどの症例(ChAdOx1 および Ad26.COVID.2 では 72%および 100%)S コホート)は女性であった。全体の年齢は比較的低かった(ChAdOx1 コホートでは平均 43.2 歳、Ad26.COVID.2 では 8 人(50%)の患者が 40 歳未満であった)。S コホート)。ワクチン接種から入院までの平均期間は、ChAdOx1 群で 10.5 日、Ad26.COVID.2 群で 15.9 日であった。S コホート。選択した研究の要約を表 1 に示し、選択した症例の記述的要約を表 2 に示す。

表 1

含まれている一連の症例および症例報告における各患者の説明を示す

| Study ID         | Design             | No. of patient                        | Country             | Patient                          | Age, year                         | Gender                           | Comorbidities/Pre-existing conditions                                | Vaccine         | Time from vaccination to admission | Symptoms on Admission  | Thromboembolic events (Site of thrombosis)  |
|------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|--|-----------------|------------------------------------|--|---|
| Agostino 2021    | Case report        | 1                                     | Italy               | #1                               | 54                                | Female                           | Meniere's disease  | Chadox1 nco-19  | 11                                 | Acute cerebrovascular accident   | Brain: right frontal, the temporal lobes and superior sagittal sinus<br>Thromb; left upper lobe segmental branches; of left interlobar artery of the right middle lobe segmental branches and of the right interlobar artery Abdomen: left portal branch and at the level of right supra hepatic vein<br>Superior ophthalmic vein |
| Bayas 2021       | Case report        | 1                                     | Germany             | #1                               | 55                                | Female                           | -  | Chadox1 nco-19  | 10                                 | Conjunctival congestion Retro-orbital pain<br>Diplopia                         | Right internal carotid artery   |
| Elauesfeldt 2021 | Case report        | 1                                     | Denmark             | Day 1<br>Day 2<br>Day 3<br>Day 6 | 60                                | Female                           | Hashimoto's thyroiditis<br>Hypertension                              | Chadox1 nco-19  | 7                                  | Persistent abdominal pain<br>Left-sided weakness<br>Eye deviation to the right | Right internal carotid artery   |
| Grimbacher 2021  | Case series        | 11                                    | Germany and Austria | #1<br>#2<br>#3<br>#4<br>#5       | Mean (SD) = 35.7 (7.8)            | Females (n = 9)<br>Males (n = 2) | -<br>-<br>-<br>Chronic neurologic disorder<br>Von Willebrand disease | Chadox1 nco-19  | 10                                 | Chills<br>Fever<br>Nausea<br>Epigastric Discomfort                             | CVST<br>Splanchnic-vein thrombosis<br>Pulmonary embolism<br>Aortic/aic<br>Pulmonary embolism<br>CVST<br>CVST<br>CVST<br>Splanchnic-vein thrombosis<br>Pulmonary embolism<br>Right intraventricular  |
| Study ID         | Lab investigations |                                       |                     |                                  | Anticoagulation treatment         |                                  |  | Other treatment | End outcome                        |  |   |
|                  | Hemoglobin g/dl    | Platelet count (per mm <sup>3</sup> ) | D-dimer (mg/liter)  | Fibrinogen (g/l)                 | Anti-platelet factor 4 antibodies | PT                               | aPTT   |                 |                                    |  |   |

[別のウィンドウで開く](#)

aPTT 活性化部分トロンボプラスチン時間、CVST 脳静脈洞血栓症、CVT 脳静脈血栓症、DVT 深部静脈血栓症、IVIG 免疫グロブリン静注、LMWH 低分子ヘパリン、MCA 中大脳動脈癌、PT プロトロンビン時間、SD 標準偏差回復(recovered):患者が完全に回復して治療を中止したことを意味する。一方、回復(recovering)とは、患者の状態が改善しているが、自宅または病院で治療を継続していることを意味する。

表 2

対象となった症例の全体的な記述的要約を示す

|                                      | ChAdOx1                           | Ad26.COV2. S       |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|
| Patient No.                          | 157                               | 13                 |
| Gender                               |                                   |                    |
| Male n (%)                           | 44 (28%)                          | 0                  |
| Female n (%)                         | 113 (72%)                         | 16 (100%)          |
| Age years, mean (SD)                 | mean (SD) = 43.2 (16.7) [n = 129] | 18-39 (8 patients) |
|                                      | 18-39 (41 patient)                | ≥ 40 (8 patients)  |
|                                      | 40-60 (81 patient)                |                    |
|                                      | ≥ 60 (35 patient)                 |                    |
| Comorbidities/preexisting conditions |                                   |                    |
| Reported Comorbidities n (%)*        | 21 (13.4%)                        | 2 (12.5%)          |
| Hypertension                         | 3 (61.9%)                         | 0                  |
| Chronic neurologic disorder          | 1 (4.8%)                          | 0                  |
| Asthma                               | 1 (4.8%)                          | 0                  |
| Pollen allergy                       | 5 (23.8%)                         | 0                  |
| Meniere's disease                    | 1 (4.8%)                          | 0                  |
| Hypothyroidism                       | 1 (4.8%)                          | 0                  |
| Hashimoto's thyroiditis              | 1 (4.8%)                          | 0                  |
| von Willebrand disease               | 1 (4.8%)                          | 0                  |
| Coronary heart disease               | 2 (9.5%)                          |                    |
| Migraines                            | 0                                 | 1 (50%)            |

[別のウィンドウで開く](#)

aPTT 活性化部分トロンボプラスチン時間、PT プロトロンビン時間、SD 標準偏差

(\*):いずれの患者も 1 つ以上の併存症を有している可能性がある、(\*\*):いずれの患者も 1 つ以上の症状を有している可能性がある、(\*\*\*):いずれの患者も 1 つ以上の血栓塞栓症を有している可能性がある、(\*\*\*\*):いずれの患者も 1 つ以上の治療を受けている可能性がある。

### 入院時の症状および既往症

入院時には、患者 49 人(ChAdOx1 nCoV-19 では 33 人、Ad26.COV2 では 16 人)に様々な症状が認められた。S) には、頭痛、眼症状、発熱、背部痛、心窩部痛、悪心・嘔吐などがある。さらに、今回の解析では、Chadox1 コホートの患者 21 人と Ad26.COV2 の患者 2 人において併存症の数が特定された。表 2 に示すように、メニエール病、橋本甲状腺炎、ヴォン・ヴィレブランド病、高血圧、ぜんそく、慢性神経障害、甲状腺機能低下などの S コホート。

### 血栓塞栓イベント

ChAdOx1 nCoV-19 群の 157 例では、ほとんどの患者に脳静脈洞血栓症 18(11.5%)、脳静脈血栓症 15(9.6%)、深部静脈血栓症 20(12.7%)、肺塞栓 16(10.1%)などの様々な血栓塞栓イベントが認められた。Ad26.COV2 の 16 症例。S 群では脳静脈洞血栓症 14 例(87.5%)、脳静脈血栓症 1 例(6.3%)、肺塞栓 1 例(6.3%)であった(表 1, 表 2)。

## 臨床検査所見

血小板数の中央値は、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種した患者 62 人で 33,500/mm<sup>3</sup>(7000-334~000), Ad26.COV2 ワクチンを接種した患者 16 人で 20,000/mm<sup>3</sup>(9000-127~000)であった。ChAdOx1 nCoV-19 群では患者 52 人(33.1%)で D ダイマー値が上昇していたのに対し、Ad26.COV2 群では上昇していた。S 群では 15 例(93.7%)で上昇が認められた。PF4 に対する抗体は、ChAdOx1 nCoV-19 群では 39 例(24.8%)で陽性であったが、Ad26.COV2 群では陽性であった。S 群では 13 例(81.2%)で陽性であった。フィブリノーゲン濃度の中央値は、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンを接種した患者 62 人で 1.2 g/L(0.7~4.5), Ad26.COV2 ワクチンを接種した患者 16 人で 141(59-332)であった。全ての臨床検査所見の詳細を表 1、表 2 に示す。

## 治療と予後

ChAdOx1 nCoV-19 群の 145 例のうち、48 例(30.6%)が 1 回以上の血栓治療を受けたと報告しており、具体的にはヘパリン療法 20 例(41.6%),ヘパリン以外の抗凝固薬 8 例(16.7%),コルチコステロイド 18 例(37.5%),免疫グロブリン静注療法 29 例(60.4%)などであった。Ad26.COV2 において S 群では、16 人の患者全員がヘパリン療法 7 人(43.8%)、ヘパリン以外の抗凝固療法 2 人(12.5%)、コルチコステロイド 8 人(50%)など、1 つ以上の治療を受けたと報告した。

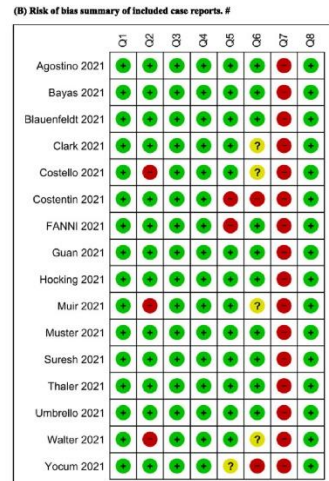
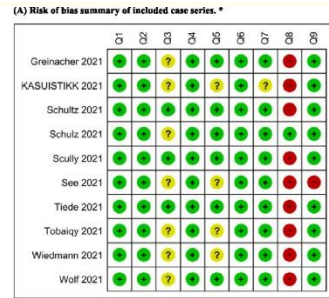
ChAdOx1 nCoV-19 群では、患者(n=34)の約 21.7%が完全回復を達成し、13.4%(n=21)が回復しつつあり、115.9%(n=25)が死亡した。Ad26.COV2 に感染中 S 群では、患者(n=4)の約 28.5%が完全な回復を達成し、35.7%(n=5)が回復し、21.4%(n=3)が死亡した。ヘパリンによる治療を受けた ChAdOx1 nCoV-19 群の 20 例のうち、8 例が完全に回復し、5 例が回復途中であり、6 例が死亡した。ヘパリン以外の抗凝固薬による治療を受けた患者では、完全回復が 5 例、回復が 1 例であり、死亡例はなかった。予後および治療の詳細については表 1 および 2 を参照のこと。

ChAdOx1 nCoV-19 群では、29 人の患者が IVIG を受けたが、IVIG による予後を報告した患者は 8 人のみであった。5 人の患者(17.2%)が完全な回復を達成し、1 人の患者(3.4%)が回復しつつあり、2 人(6.9%)が死亡した。Ad 26.COV2 を用いた IVIG について公表された報告は確認されなかった。S ワクチン。

## 質の評価

JBIC の Critical Appraisal Checklist for Case Reports によると、全体として 7 つの症例報告の方法論的な質は中等度から高度であった[18]。米国国立衛生研究所(NIH)の Quality Assessment Tool for Case Series Studies によると、8 つの症例集積研究の質は中等度から高度であった[17]。採用した試験の品質評価を図 2 に示す。各試験の品質評価の概要を補遺 S 1-2 に示す。最も懸念される領域は、統計手法が不明確であることと、治療後の有害事象/病態に関する報告が不明確であることである。





\* Q1: Was the study question or objective clearly stated? Q2: Was the study population clearly and fully described, including a case definition? Q3: Were the cases consecutive? Q4: Were the subjects comparable? Q5: Was the intervention clearly described? Q6: Were the outcome measures clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? Q7: Was the length of follow-up adequate? Q8: Were the statistical methods well-described? Q9: Were the results well-described?  
 # Q1: Were patient's demographic characteristics clearly described? Q2: Was the patient's history clearly described and presented as a timeline? Q3: Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described? Q4: Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described? Q5: Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described? Q6: Was the post-intervention clinical condition clearly described? Q7: Were adverse events (harm) or unanticipated events identified and described? Q8: Does the case report provide takeaway lessons?

図 2

選択した研究ごとにバイアスのリスクに関する要約を示す: 選択したケースシリーズのバイアスのリスクに関する要約。B バイアスのリスク含まれる症例報告の要約

## 討論

公表された VITT の報告を対象としたこの系統的レビューでは、公表された合計 159 例の症例が同定され、そのうち 145 例が ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンで、14 例が Ad26.CO2 で発生した。S ワクチン。Gam-COVID-Vac ワクチン(SARS-CoV-2 の S タンパク遺伝子を保有するヒト血清型 3 型および 26 型アデノウイルスに基づく組換えアデノウイルスベクター)については、VITT の報告はなかった。このワクチンによる血栓イベントについては、ある臨床試験で既存の併存症に起因する DVT を発症した患者に関してのみ言及されていた[41]。

これらの VITT 事象に関して際立っている 2 つの重要な人口統計学的特徴は、年齢と性別の分布である。ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンに関連した事象の平均年齢は 43.5 歳であり、ほとんどの事象が Ad26.CO2 に関連したものであった。S ワクチン接種は 40 歳未満の人に発生した。この年齢分布は公衆衛生上重要な意味をも

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

ち、特にこれらの年齢層でワクチン接種拒否率が上昇していることが示唆される。このような中年層の人々は通常、高齢者よりも軽症の COVID-19 を経験する[42];したがって、恐れをなしてこれらのワクチン接種を避けることを選択する可能性がある。可能であればいつでも、保健政策立案者および公衆衛生当局は、VITT のリスクが最も高い個人に対する代替ワクチンの提供を考慮してもよい。

若年者で凝固障害の症例が報告されていることから、一部の患者では COVID による血栓イベントのリスクが高い可能性があることは注目に値する[43,44].それでもなお、リスク-ベネフィット計算は個人の年齢、局所感染率、および併存症によって異なる可能性が高い。実際に英国では、30 歳未満の小児に対しても同様の懸念から代替予防接種が提供されている[45].このことは、若年層が多く、この問題の影響を受けやすいと考えられる発展途上国においては、世界的な健康の観点から特に重要である。

本研究結果の重要な肯定的側面は、COVID 関連合併症のリスクが高く[46],ワクチンの必要性が最も高い高齢患者では、ほとんどの症例が若年者で発生していたことから、本研究のデータに基づくと、VITT に罹患する可能性が低いと考えられたことである。

さらに、この研究では VITT を有する女性が比較的多かった(ChAdOx1 nCoV-19 ワクチンでは 73%,Ad26.CO2 では全症例)。S ワクチン)。ワクチン接種率が男性より女性の方が高いことは、単に男性より女性の方がワクチン接種率が高いことを反映しているにすぎないのではないかという懸念もあるが、ワクチン接種率の差(40%対 60%の範囲にあることが多い[47])だけでこの差を十分に説明できると示唆する研究はない。しかしながら、一般的に女性の方が男性よりも医療サービスを求める可能性が高く[48],このことも一因となっている可能性があることに留意することが重要である。

もう 1 つの問題は、今回のレビューの対象となった症例で併存症の数が比較的少なかったことである。しかしながら、我々の研究デザインでは、上述の併存症のいずれかが血栓イベントの危険因子であるかどうかを判断することはできない。健常者はいくつかの併存症を有する個人と比較して COVID-19 関連の合併症を発症する可能性が低いため、ワクチン関連の血栓イベントによる死亡よりも COVID-19 による死亡の方が可能性が低いという誤認の下で、これらのワクチンを回避したいと考える可能性がある。

これらの患者の臨床像に関しては、頭痛、痙攣発作、不全片麻痺、眼症状などの神経症状が最も多くみられた。しかしながら、発熱、咳嗽、心窩部痛、疲労など、他にも様々な症状がみられることに注意することが重要である。したがって、一連の症状の感度は、将来の研究で確認する必要があるとしても、それほど高くない可能性がある。

これらの症状は静脈血栓の経過に続いて分布し、そのほとんどは脳静脈系内で発生する。とはいえ、下肢の静脈(肺塞栓を引き起こす)や門脈など、他の部位でも血栓が検出される可能性があることに注意することが重要である。このように血栓が形成されやすい部位が少ないことが、咳嗽や腹痛などの比較的まれな症状の原因である可能性がある。

VITT の背後にある理論化された機序は、ヘパリン起因性血栓性血小板減少症(HIT)の機序と密接に関連している。この仮説を支持するデータとして、両病態における抗血小板因子 4 抗体(抗 PF 4)の存在が挙げられる[49]。これらの抗体が血小板に結合すると、免疫複合体が形成され、血栓イベントが誘発される。Greinacher ら[49]は、この研究で次のような機序を提唱している:注射後、ワクチン成分が血小板を活性化し、血小板が PF4 を放出する。その後、ワクチン成分が PF4 に結合して免疫原性物質が形成され、これが循環 IgG に攻撃される。その結果、血小板表面に結合して血小板を活性化できる PF4/IgG 複合体が形成され、血栓形成促進状態となる。注目すべきことに、マウスモデルを用いた過去のデータでは、組換えアデノウイルスベクターの投与後に一過性の有害作用として血小板減少症が認められた[50]。

しかし、我々の研究では、VITT と HIT の臨床的な違いが 1 つ指摘されている。HIT では通常 DVT が主な血栓性症状であるのに対し[51]、本研究では、患者の 13.8%に DVT がみられたものの、全体としては脳血栓の方が多くみられることが示された。それでもなお、HIT との類似点も見出されている。著者らの研究におけるワクチン接種から入院までの平均期間は、ChAdOx1 nCoV-19 では 10.9 日、Ad26.COVS.2 では 15.2 日であり、HIT の時間的パターンとほぼ一致しており、典型的にはヘパリン曝露から 5~14 日後に発生すると引用されている[52,53]。今回の知見は過去の研究と比較的類似しており、ChAdOx1 nCoV-19 ワクチン接種後に VITT を発症した患者 170 例を対象としたコホート研究では、97%の患者がワクチン接種から 5~30 日(平均 13.5 日)後に症状で来院していた[54]。41 例の患者データを対象としたシステマティックレビューでは、ワクチン接種から入院までの平均期間は、ChAdOx1 nCoV-19 が 8.9 日、Ad26.COVS.2 が 10.3 日であったと報告されている[55]。

また、出血が非常にまれである HIT の臨床像と一致して、今回の報告には出血の報告が含まれていない[51]。これは両疾患に共通する血小板減少症の状態にもかかわらずである。重要な点として、今回の研究では、ChAdOx1 nCoV-19 のコホートにおける血小板数の中央値が 34,000 であったことから、血小板数が通常 50,000 を上回る HIT よりも、より活発に血小板が枯渇していることが示唆される[56]。

著者らのレビューでは、PT および PTT の著明な延長は認められず、ヘモグロビンの有意な減少も認められなかった。対照的に、対象となった患者では D ダイマーの方が比較的感度の高いマーカーであると考えられた。抗 PF 4 抗体を測定した患者のほとんどが抗体価陽性であり、これは前述の Greinacher らの知見と一致している[49]。一般に、他の測定法よりも ELISA 抗 PF 4 アッセイの方が感度が高く、推奨されている[39]。しかしながら、我々の研究では抗 PF 4 ELISA 法による測定値が 1 回陰性であったことから、抗 PF 4 抗体でさえ感度が 100%ではない可能性がある。

VITT は比較的新しい現象であるため、有効性が証明されたエビデンスに基づく強固な治療法は現在のところ存在しないが、HIT との類似性を考慮すると、同様の治療パラダイムが提唱されている[53,57,58]。すなわち、急性期には IVIG とアルガトロバンやビバルリジンなどの直接抗凝固薬の使用が提唱されているが、ヘパリン使用製剤の使用は推奨されていない[57]。さらなる管理としては、最終的には経口抗凝固薬への移行が考えられ、ビタミン K をベースとしたレジメンよりも DOAC が望ましい[53]。しかし、我々のサンプルでは、12.4%の患者がヘパリン製剤の投与を受けていた。病態生理学的に HIT と類似していることから、ヘパリン使用製品は推奨されない可能性があることが注意されている。一部の患者では IVIG およびステロイドも使用されていた(ChAdOx1 nCoV-19

コホートでそれぞれ 6.2%および 9.7%)。IVIg の投与後、5 例(17.2%)が完全に回復し、1 例(3.4%)が回復し、2 例(6.9%)が死亡した。IVIg は凝固亢進過程を阻害して血小板数を増加させ、その結果として VITT の重症度を低下させるため、VITT 症例の改善には IVIg が推奨される[59,60]。American Heart Association は、PF4 に対する抗体検査で陽性と判定された場合には、IVIg 1 g/kg の 2 日間投与を推奨している[55]。筆者らの知る限りでは、現時点で HIT におけるステロイドの使用を支持するエビデンスはなく、ある観察研究では有害な関連性が報告されている[61]。一般的に、血小板輸血は推奨されない[57]が、米国血液学会(American Association of Hematology)は現在、他の治療法に反応せず、生命を脅かす出血が起こっている場合には血小板輸血を行ってもよいと述べている[62]。それでも、HIT 患者に一般的に用いられる治療法を VITT に安全かつ効果的に外挿できるかどうかを解明するには、さらなる研究が必要である。というのも、VITT についてはエビデンスが不足しているからである。

VITT 患者の転帰に関しては、本研究の対象となった患者の多くが回復したか、回復中であったが、致死率は比較的高かった(ChAdOx1 nCov-19 および Ad26.COVID でそれぞれ 13.8%および 21.4%)。S 群に割り付けられた。文献で報告される可能性が最も高い症例はスペクトルの重度の端にある症例であるため、これは致死率の過大評価である可能性が高い。

本研究にはいくつかの重要な限界がある。第一に、他の文献レビューと同様に、VITT の全症例が等しく公表される可能性があるわけではないため、公表バイアスの懸念がある可能性がある。第二に、入手可能な文献には VITT の最も重度の症状を呈する患者のサブセットが含まれていた可能性があり、これは軽症の症例は治療を求める可能性が低かったためである。したがって、VITT の可能性のある全症例にわたって我々の結果の代表性を一般化することは容易ではない。第三に、本研究の対象集団では併存症はまれであったが、本研究のデザインでは、VITT と基礎にある併存症との関連性(またはその欠如)を明確に確立することはできない。第四に、対象とした研究の中には、すべての臨床検査値を報告していないものもあり、そのために我々の知見の精度が制限される可能性がある。

最後に、この研究から得られた臨床医への重要なメッセージは次のとおりである:(1)VITT は若年者、特に女性に発生する可能性がある、(2)VITT の典型的な症状には脳血栓やその他の不均一な事象が含まれる可能性があるため、ワクチン接種者における VITT の検出と早期管理には臨床経験が重要である、(3)VITT のリスクが高い人には、可能な限り代替の SARS-CoV-2 ワクチンを接種すべきである(図 3)。今後の研究のために、ChAdOx1 nCov-19 および Ad26.COVID の接種を受けた個人を対象とした大規模な長期縦断研究をさらに実施することを推奨する。異なる年齢層における VITT の規模と危険因子を特定することを目的とした S ワクチン。このような情報は、保健政策立案者が集団ワクチン接種の選択に関する決定の指針とするための情報として重要である。

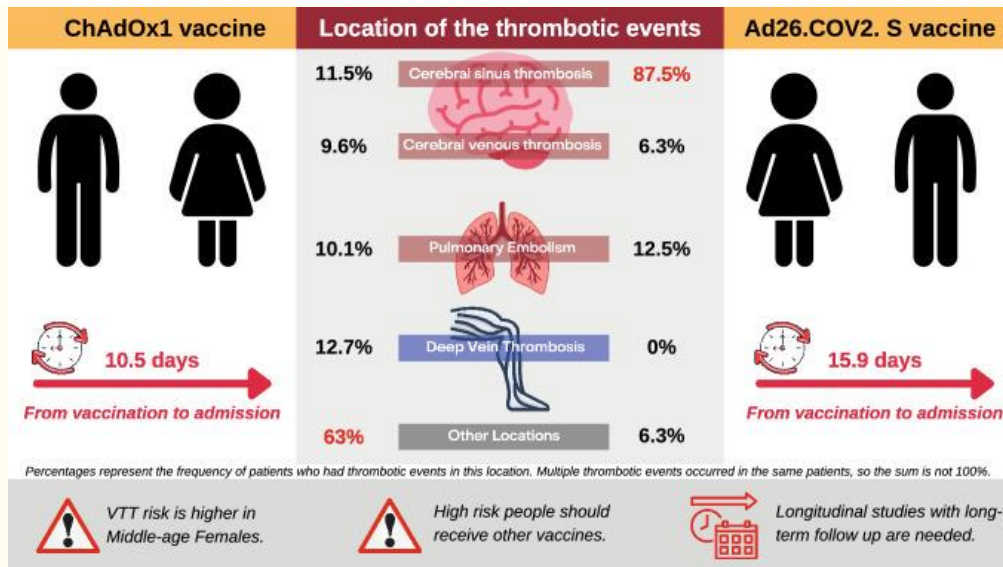


図 3

## 医師への重要なメッセージ

結論として、本研究では、VITTに関連する特定の人口統計学的特性と、ChAdOx1 nCoV-19 および Ad26.COVID. S ワクチンにおけるこれらの症例の臨床像について説明した。S ワクチン。若年者、特に女性は VITT に対して感受性が高い可能性があり、今後の研究ではこの関連性を確認するよう努めるべきである。さらに、VITT の臨床像には一般的に脳血栓、肺塞栓症、および深部静脈血栓症などが含まれるが、他の臨床像を呈することもあり、最近のワクチン接種者では臨床的警戒が重要であることが浮き彫りにされている。最後に、VITT 患者では凝固プロファイルが著しく変化することはないようであり、D ダイマーと抗 PF 4 が最も感度が高いようである。

13

## 補足情報

以下は電子的な補足資料へのリンクである。

補足ファイル 1(DOCX 36 KB)(36K.docx)

## 謝辞

なし

## 資金源

この研究は第三者から資金提供を受けたものではない。

## デklarレーション

---

### 利益相反

報告することはなく、全ての著者が開示すべき情報はないと報告している。

## 脚注

---

### 出版社の注意事項

Springer Nature は、公表された地図および所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

## 貢献者に関する情報

---

フセイン・アーメド・H・Abdelgawad、Email:ude.nagrom@1 dbauh、Email:moc.liamg@946 demha.neissuh.

Ahmed Negida,Email:moc.egg@adigen.dias.demha.liamg

## References

---

1. Pardo J, Shukla AM, Chamarthi G, Gupte A. The journey of remdesivir: from Ebola to COVID-19. *Drugs Context*. 2020;9:1–9. doi: 10.7573/dic.2020-4-14. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Ahmed H, et al. A clinical review of COVID-19; pathogenesis, diagnosis, and management. *Curr Pharm Des*. 2020 doi: 10.2174/1381612826666201222162509. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Voysey M, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99–111. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Polack FP, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/nejmoa2034577. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Baden LR, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403–416. doi: 10.1056/nejmoa2035389. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Sadoff J, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26.COV2.S covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2021 doi: 10.1056/nejmoa2034201. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Li Y-D, Chi W-Y, Su J-H, Ferrall L, Hung C-F, Wu T-C. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):104. doi: 10.1186/s12929-020-00695-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Sumirtanurdin R, Barliana MI. Coronavirus disease 2019 vaccine development: an overview. *Viral*

- Immunol.* 2021;34(3):134–144. doi: 10.1089/vim.2020.0119. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Sharun K, Singh R, Dhama K. Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine (AZD1222) is ideal for resource-constrained low- and middle-income countries. *Ann Med Surg.* 2021;65:21–24. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102264. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Scully M, et al. Pathologic antibodies to platelet factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021 doi: 10.1056/NEJMoa2105385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. See I, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2.S vaccination, March 2 to April 21, 2021. *JAMA.* 2021;30329:1–9. doi: 10.1001/jama.2021.7517. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Muir K-L, Kallam A, Koepsell SA, Gundabolu K. Thrombotic thrombocytopenia after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(20):1964–1965. doi: 10.1056/nejmc2105869. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Schultz NH, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021 doi: 10.1056/nejmoa2104882. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. D'Agostino V, et al. A rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med.* 2021;11(4):285. doi: 10.3390/jpm11040285. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Kaplan RM, Milstein A. Influence of a COVID-19 vaccine's effectiveness and safety profile on vaccination acceptance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021 doi: 10.1073/pnas.2021726118. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Moher D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Chinese Integr Med.* 2009;7(9):889–896. doi: 10.3736/jcim20090918. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Study Quality Assessment Tools | NHLBI, NIH. Available at <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>. Accessed on 31 Jul 2020
18. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews, 2017. [Online]. Available at <http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html> [www.joannabriggs.org](http://www.joannabriggs.org). Accessed on May 05, 2021
19. Umbrello M, et al. Successful treatment of acute spleno-porto-mesenteric vein thrombosis after ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. A case report. *J Crit Care.* 2021;65:72–75. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.05.021. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Walter U, et al. Adenovirus-vectored COVID-19 vaccine-induced immune thrombosis of carotid artery: a case report. *Neurology.* 2021 doi: 10.1212/wnl.0000000000012576. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Wiedmann M, et al. Vaccine induced immune thrombotic thrombocytopenia causing a severe form of cerebral venous thrombosis with high fatality rate: a case series. *Front Neurol.* 2021;12:1–7. doi: 10.3389/fneur.2021.721146. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, Bhogal P, Bäßner H, Henkes H. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after 'COVID-19 vaccine AstraZeneca' exposure. *J Clin Med.* 2021;10(8):1599. doi: 10.3390/jcm10081599. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Schulz JB, et al. COVID-19 vaccine-associated cerebral venous thrombosis in Germany. *Ann Neurol.* 2021 doi: 10.1002/ana.26172. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Leask J, Kaufman J, Hughes C, Wales NS, Cashman P, Seale H (2021) The Medical Journal of Australia—Pre-print—17 May 2021 The Medical Journal of Australia—Pre-print—17 May 2021. pp 1–12
25. D’agostino V, et al. Personalized medicine case report a rare case of cerebral venous thrombosis and disseminated intravascular coagulation temporally associated to the COVID-19 vaccine administration. *J Pers Med.* 2021;11:285. doi: 10.3390/jpm11040285. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet.* 2021;397(10285):e11. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00872-2. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Blauenfeldt RA, Kristensen SR, Ernstsens SL, Kristensen CCH, Simonsen CZ, Hvas AM. Thrombocytopenia with acute ischemic stroke and bleeding in a patient newly vaccinated with an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *J Thromb Haemost.* 2021;19(7):1771–1775. doi: 10.1111/jth.15347. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Costentin G, et al. Acute Ischemic stroke revealing ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: impact on recanalization strategy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(9):1–2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105942. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Fanni D, et al. Vaccine-induced severe thrombotic thrombocytopenia following COVID-19 vaccination: a report of an autoptical case and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(15):5063–5069. doi: 10.26355/eurrev\_202108\_26464. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092–2101. doi: 10.1056/nejmoa2104840. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Guan CY, Tsai SH, Fan JS, Lin YK, Kao CC. A rare case of a middle-age Asian male with cerebral venous thrombosis after COVID-19 AstraZeneca vaccination. *Am J Emerg Med.* 2021 doi: 10.1016/j.ajem.2021.07.011. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Yocum A, Simon EL. Thrombotic thrombocytopenic purpura after Ad26.COVID-19 vaccination. *Am J Emerg Med.* 2020 doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Clark RT, et al. Early outcomes of bivalirudin therapy for thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis after Ad26.COVID-19 vaccination. *Ann Emerg Med.* 2020;78:511–514. doi: 10.1016/j.annemergmed.2021.04.035. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Guilburd JN. Case Report: thrombotic thrombocytopenia after COVID-19 Janssen vaccination. *Acta Neurochir (Wien)* 2004 doi: 10.1007/s00701-004-0318-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Haakonsen HB, Nystedt A. Dyp venetrombose mer enn to uker etter vaksinerings mot covid-19. *Tidsskr den Nor Laegeforening.* 2021;141(8):1–4. doi: 10.4045/tidsskr.21.0274. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Muster V, Gary T, Raggam RB, Wölfler A, Brodmann M. Pulmonary embolism and thrombocytopenia following ChAdOx1 vaccination. *Lancet.* 2021;6736(21):6736. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00871-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Suresh P, Petchey W. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis (CVST) *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):4–6. doi: 10.1136/bcr-2021-243931. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



38. Thaler J, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT) *J Thromb Haemost.* 2021 doi: 10.1111/jth.15346. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Tiede A, et al. Prothrombotic immune thrombocytopenia after COVID-19 vaccination. *Blood.* 2021;138(4):350–353. doi: 10.1182/blood.2021011958. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Tobaiqy M, Elkout H, MacLure K. Analysis of thrombotic adverse reactions of COVID-19 AstraZeneca vaccine reported to eudravigilance database. *Vaccines.* 2021;9:393. doi: 10.3390/vaccines9040393. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Logunov DY, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Liu Y, et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J.* 2020 doi: 10.1183/13993003.01112-2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Mitchell WB, et al. Children and young adults hospitalized for severe COVID-19 exhibit thrombotic coagulopathy. *Pediatr Blood Cancer.* 2021 doi: 10.1002/pbc.28975. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Cavalcanti DD, et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19. *Am J Neuroradiol.* 2020 doi: 10.3174/AJNR.A6644. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. JCVI statement on use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine: 7 April 2021.
46. Wei C, et al. Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):1–9. doi: 10.1186/s12877-020-01811-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Painter EM, et al. Demographic characteristics of persons vaccinated during the first month of the COVID-19 vaccination program—United States, December 14, 2020–January 14, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(5):174–177. doi: 10.15585/mmwr.mm7005e1. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Thompson AE, Anisimowicz Y, Miedema B, Hogg W, Wodchis WP, Aubrey-Bassler K. The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: A QUALICOPC study. *BMC Fam Pract.* 2016;17(1):1–7. doi: 10.1186/s12875-016-0440-0. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Greinacher A, Selleng K, Wesche J, Handtke S, Beer M, Thiele T Towards understanding ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). pp 1–13
50. Varnavski AN, Calcedo R, Bove M, Gao G, Wilson JM. Evaluation of toxicity from high-dose systemic administration of recombinant adenovirus vector in vector-naïve and pre-immunized mice. *Gene Ther.* 2005;12(5):427–436. doi: 10.1038/sj.gt.3302347. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Daneschvar HL, Daw H. Heparin-induced thrombocytopenia (an overview) *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):130–137. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.00874.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest.* 2002;122(1):37–42. doi: 10.1378/chest.122.1.37. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Cuker A, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(22):3360–3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489. [[PMC](#)

[free article](#) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Pavord S, et al. Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*. 2021 doi: 10.1056/NEJMOA2109908. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

55. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination, a systematic review. *J Neurol Sci*. 2021;428:117607. doi: 10.1016/J.JNS.2021.117607. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Warkentin TE. Think of HIT. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;46139:408–414. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.408. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

57. American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council Leadership Diagnosis and management of cerebral venous sinus thrombosis with vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia. *Stroke*. 2021 doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035564. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Karnam A, Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Bayry J. Vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT): consider IVIG batch in the treatment. *J Thromb Haemost*. 2021 doi: 10.1111/jth.15361. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Uzun G, et al. The use of IV immunoglobulin in the treatment of vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood*. 2021;138(11):992. doi: 10.1182/BLOOD.2021012479. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Cines DB, Bussel JB. SARS-CoV-2 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2254–2256. doi: 10.1056/NEJME2106315. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Souaid R, Lu C. Incidental steroid use may worsen outcomes in patients with heparin induced thrombocytopenia in the ICU setting [abstract] *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(suppl 10):111. [[Google Scholar](#)]

62. M. James B. Bussel, MD; Jean M. Connors, MD; Douglas B. Cines, MD; Cynthia E. Dunbar, MD; Laura C. Michaelis, MD; Lisa Baumann Kreuziger, MD; Agnes Y. Y. Lee, MD, MSc; and Ingrid Pabinger-Fasching, “Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome (also termed Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia) Version 1.4,” 2021

---

Articles from Journal of Thrombosis and Thrombolysis are provided here courtesy of Springer